

Rotavírusok elleni védőoltások

Dr. Jelenik Zsuzsanna

Országos Epidemiológiai Központ, Budapest

A rotavírusok a csecsemő- és kisdedkori súlyos gastro-enteritisek leggyakoribb kórokozói

A kórkép spektruma az enyhe, rövid tartamú vizes hasmenés formától a súlyos, lázzal, hányással járó, dehidrációhoz vezető, halálos végű változatig terjed.

A súlyos forma leginkább, a 3–35 hónapos kor közöttieket veszélyezteti.

A higiénés viszonyok nem befolyásolják a rotavírus gastro-enteritis (RV GE) előfordulását.

A megelőzés leghatékonyabb módja a védőoltás, melyet a fogékony kor előtt kell alkalmazni.

Pentavalens (RotaTeq) és monovalens (Rotarix) rotavírus ellenes *p. os* vakcinák kerültek törzskönyvezésre 2006.-tól az USA-ban és Európában.

Járványtan egy gyermekorvos szemszögéből

A rotavírusok okozta hasmenésen minden gyermek átesik 5 éves kora előtt. Ez a kórokozó felelős a gyermekkori gastro-enteritisek 50–70%-áért. A vírus nagyon fertőzőképes, virulens, igen kis mennyisége is betegséget okoz. A beteg gyermek székletével magas koncentrációban üríti a vírusokat már az inkubációs időben és a tünetek lezajlása után 3–12 napig. Főleg feco-oralis úton, de szoros kontaktus révén, tárgyakkal, játékkal, a szennyezett pelenka révén is fertőzhetik a környezetüket. A rotavírus gyakran okoz családi-, intézeti és kórházi járványokat. Jelenléte nem függ össze a higiénés helyzettel, azonban a halálozás tekintetében meghatározó az egészségügyi ellátás színvonala. Az alacsony szociális-gazdasági viszonyok között élők, illetve a koraszülöttek között nagyobb a hospitalizáció aránya. Szezonális betegség, a mi éghajlatunk alatt, jellemzően a téli hónapokban, a légúti betegségekhez közvetlenül csatlakozva

fordul elő. A croup tünet-együttessel vagy RSV miatt kórházban ápoltságok gyakori „másodlagos” fertőzését okozza a rotavírus, gastroenteritis formájában (RV GE).

Pontos adatok nem állnak rendelkezésre arról, hogy milyen gyakori a rotavírus gastro-enteritis. Az iparilag fejlett országokban, csak a súlyos esetek kerülnek kórházi felvételre, de így is, az összes kórok között 10–12%-ban a rotavírus bizonyítható. Az otthon kezeltéknél ritkán történik székletminta vizsgálat, és fertőzőbeteg bejelentés. A morbiditásra és az uralkodó szerotípusra vonatkozó becslések regionális vizsgálatok alapján történnek. Magyarországon a legnagyobb számú felmérést Szűcs és Bányai végezték. 1993 és 1996 között Baranya,- Csongrád,- és Pest megyében. Adataik alapján, a virális eredetű hasmenések 20%-át, igazoltan, rotavírus okozta. A domináns szerotípusok (G1, G2, G3, G4, P8) megegyeznek az Európában honosokéval és a pentavalens vakcinában lévő oltóvíruséval. Magyarországon, a rotavírus fertőzés nem tartozik a bejelentendő betegségek közé.

Tünetek és gyorsdiagnosztika

Típusos esetben, 1–3 napos inkubációs idő után, bágyadtság, étvágytalanság, láz és hányás a bevezető tünetek, melyet 2–3 nap múlva heves, vizes hasmenés követ. A rotavírus a vékonybél-bolyhok enterocytáit számában és funkciójában károsítja, emiatt csökken a táplálék felszívódás, és ozmotikus hasmenés alakul ki. Az elpusztult enterocyták helyét éretlen, szekretáló sejtek foglalják el, emiatt további, aktív só folyadékvesztességet okoznak. A hasmenés néhány óra alatt jelentős súlyvesztéssel, toxikus tünetekkel és a só,- és folyadék-háztartás zavarához vezethet. A koraszülöttek és kis súlyú csecsemők gyógyulása elhúzódóbb lehet és súlyállást, súlyvesztést okozhat az átme-neti felszívódási zavar. A post infectiousus szakban, extraintestinális – elsősorban neurológiai – tüneteket is leírtak (encephalitis, encephalo-pathia, cerebellitis, konvulziók).

Miért van igény rotavírus elleni vakcinára?

Más-más indok szól a vakcináció mellett az iparilag fejlett és elmaradott országokban. Az előzőben gazdasági tényezők (munkából való kiesés, gyógyszerelés, orvosi vizitek és a hospitalizálás költségei), míg az utóbbiban a magas halálozás miatt fontos a csecsemők széleskörű oltása. A világon, évente 600 000 kisgyermek hal meg rotavírus gastro-enteritis következtében. Egyszeri, természetes fertőzést követően, a gyermekek 40%-a védett minden következő infekcióval szemben, 75% védett a has-

menés és 88% a súlyos hasmenés ellen. A természetes immunitáshoz hasonlóan, a védőoltás megelőzheti vagy jelentősen enyhítheti a vad vírus okozta betegséget.

Milyen új oltóanyagok kerültek forgalomba?

A RotaTeq (MSD) ún. reasszortáns vakcina, melyben a (WC3 jelzésű) bovin vírust „kombinálják”, az öt leggyakoribb human rotavírus glikoproteinnel (G1, G2, G3, G4, P1 A[8]). A Rotarix (GSK) élő, gyengített monovales (G1) oltóanyag. Mindkettő biztonságossági vizsgálataiba több tízezer gyermeket vontak be.

Milyen feltételekkel kerülhet forgalomba egy új Rotavírus vakcina?

A bevezetés előtt, célzott, placebo kontrollos vizsgálatokat kell végezni a súlyos mellékhatás tekintetében, széleskörű hatásossági és mellékhatás vizsgálatoknak kell alátámasztani az oltás előnyeit és ártalmatlanságát. A protokollok összehasonlíthatósága érdekében definiálni kell a mellékhatásokat, nevezetesen az invagináció kritériumát. Aktív mellékhatás-figyelést kell alkalmazni, melyet kiegészít, a nem oltottak azonos időszakra eső fertőző- és nem-fertőző betegségeinek epidemiológiai felmérése. A folyamat összetettségét jól példázza, a pentavalens rotavírus vakcina (RotaTeq) bevezetését megelőző vizsgálat sorozat *REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial)*.

A REST vizsgálatban 11 országból, több mint 70 ezer csecsemő vett részt. A csoport fele – randomizált, kettősvak, placebo kontrollált módon – kapta a *p. os* oltást, 2, 4, 6 vagy 2, 3, 4 hónapos korban.

A teljes vizsgálati csoporton figyelték az invagináció előfordulását. Az oltást követő 42 napon belül, a RotaTeq *p. os* vakcinát kapó 35 ezer gyermek között, kevesebb invaginációt észleltek, mint a kontroll csoportban. Az invagináció felléptében nem volt statisztikai értékű különbség, az összefüggés időbeli inkább és nem ok-okozati.

A *biztonságossági* részvizsgálatban 9600 csecsemő vett részt. Az oltottak és a placebót kapók között, 42 napon belül, a láz 41/43%-ban, a hányás 13/13%-ban a hasmenés 19/19%-ban fordult elő. A hasonló arányok arra utalnak, hogy a tünetek egyéb okkal magyarázhatók, az oltással csak időbeni összefüggésük van.

A *hatékonysági* vizsgálatokba 5670 csecsemőt vontak be. A három oltás beadása utáni 14. naptól egy éven át figyelték a gastro-enteritis előfordulását és súlyosságát. Ha naponta háromnál több laza széklete volt a csecsemőnek, vagy hányt és 14 napon belül, a rotavírus kimutatható volt

a székletből (enzimimmunoesszé), rotavírus okozta gastro-enteritisnek diagnosztizálták a kórképet. Minden esetben szerotipizálás is történt (reverz transzkriptáz polimeráz, majd szekvenálás) annak érdekében, hogy kiderüljön, az oltóanyagban lévő szerotípusok valamelyike (G1, G2, G3, G4, P1A[8]), vagy más szerotípus okozza-e a betegséget. Az oltóvírus esetleges ürítését minden adag után, a 4.–6. nap között vizsgálták. Mind a négy típus vonatkozásában 74%-kal csökkent a GE előfordulása. Az oltás 98%-ban előzte meg a súlyos RV GE-t. A leggyakoribb G1 típus előfordulása 75%-kal csökkent. A kórházi felvételek aránya 94%-kal, az orvosi vizitek száma 86%-kal csökkent.

Bármilyen oltási reakció aránya: 38°C feletti láz az oltottakban 21%-ban, a placebo csoportban 6%-ban lépett fel, 39°C felett 2%, illetve 1%-ban alakult ki az oltás utáni 3–5. napok között. Csökkent étvágy, irritabilitás, vagy kevesebb mozgás volt észlelhető az első oltás után, a lázas szak alatt. A második adag után, a láz 11% és 9%-ban volt jelen. A harmadik oltás után nem volt kóros tünet. Az első adag után 4–6 nappal 12,7%-ban volt az oltóvírus törzs kimutatható a székletben. A második adag után senki nem ürített vakcinatörzset. Nem volt súlyosabb szövődmény a koraszülöttek között sem. *A vakcina rutinszerű alkalmazását, a mellékhatások jelentéktelensége, valamint az oltással elhárítható betegség súlyos volta indokolja.*

Gyakorlati tudnivalók a többkomponensű vakcinával kapcsolatban

A rutin alkalmazás 3 adag (RotaTeq) 2 adag (Rotarix) orális oltásból áll, 6–26 hetes korig, legalább 4 hét időközt tartva. A RotaTeq vakcina azonnal felhasználható, oldott állapotú, tubusban kiszerelt. A Rotarix oldószer és vakcina külön kiszerelésű, a beadás előtt kell elegyet készíteni belőle. Orvosi vényre, patikában beszerezhető. A szezonális miatt, célszerű a tél beállta előtt immunizálni a csecsemőket. Az oltási sorozatot folytatni kell abban az esetben is, ha közben rotavírus gastro-enteritis zajlott le. Az első oltás után a védettség csak részleges. Az anyatejes csecsemők oltása is ajánlott. Az RRV-TV együtt adható bármelyik korszerint esedékes oltással (DaPT+HiB+IPV, meningococcus, hepatitis B). Enyhe, átmeneti, lázas vagy láz nélküli betegség nem ellenjavallat. A koraszülöttek esendősége nagyobb. Olthatók 6 hetes koruktól, ha a kórházból kiadhatóak, azaz állapotuk stabil. Immunhiányos betegek, immunosuppresszív kezelés alatt állók nem olthatók. HIV fertőzött anya gyermekének immunizálását halasztani kell addig, amíg HIV státusza nem tisztázódott.